

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-218792

(43)Date of publication of application : 18.08.1998

(51)Int.Cl. A61K 45/00  
A61K 31/40  
// C07D207/16

(21)Application number : 09-027642

(71)Applicant : SANTEN PHARMACEUT CO LTD

(22)Date of filing : 12.02.1997

(72)Inventor : NAKADA KATSUHIKO  
NAKAMURA MASATANE

(54) AGENT FOR PROMOTING SECRETION OF LACRIMATION AND TREATING KERATOCONJUNCTIVE DISORDER CONTAINING ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME AS ACTIVE INGREDIENT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject medicine capable of functioning as a nerve agent directly acting on lacrimal gland function, developing lacrimal fluid secretion promoting action and as a result, effectively treating keratoconjunctive disorder such as dry eye.

SOLUTION: This medicine comprises an angiotensin converting enzyme inhibitor (e.g. enalaprilat, enalapril which is its ethyl ester derivative, captopril, alacepril, lisinopril or imidapril) as an active ingredient. The medicine is prepared in a dosage form of eye drop, injection, tablets, capsules, granules, etc., and the medicine is parenterally or orally administered, preferably in a daily dose of effective ingredient of 0.001-5w/v% once to several times in the case of eye drop and administered in a daily dose of effective ingredient of 0.1-1,000mg in one to several portions in the case of oral agent.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 13.01.2000

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平10-218792

(43) 公開日 平成10年(1998) 8月18日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	F I	
A 6 1 K 45/00		A 6 1 K 45/00	
31/40	ABL	31/40	ABL
// C 0 7 D 207/16		C 0 7 D 207/16	

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 3 頁)

(21) 出願番号 特願平9-27642

(22) 出願日 平成9年(1997) 2月12日

(71) 出願人 000177634

参天製薬株式会社

大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号

(72) 発明者 中田 勝彦

奈良県生駒市高山町8916番-16 参天製薬株式会社研究所内

(72) 発明者 中村 雅胤

奈良県生駒市高山町8916番-16 参天製薬株式会社研究所内

(74) 代理人 弁理士 岸本 瑛之助 (外3名)

(54) 【発明の名称】 アンギオテンシン変換酵素阻害薬を有効成分とする涙液分泌促進および角結膜障害治療剤

(57) 【要約】

【課題】 アンギオテンシン変換酵素阻害薬の眼科分野での新しい薬理作用を見いだすこと。

【解決手段】 アンギオテンシン変換酵素阻害薬、特にエナラプリラートまたはその誘導体を有効成分とする涙液分泌促進および角結膜障害治療剤。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 アンギオテンシン変換酵素阻害薬を有効成分とする涙液分泌促進剤。

【請求項2】 アンギオテンシン変換酵素阻害薬がエナラプリラートまたはその誘導体である請求項1記載の涙液分泌促進剤。

【請求項3】 アンギオテンシン変換酵素阻害薬を有効成分とする角結膜障害治療剤。

【請求項4】 アンギオテンシン変換酵素阻害薬がエナラプリラートまたはその誘導体である請求項3記載の角結膜障害治療剤。

【請求項5】 角結膜障害がドライアイ、角膜上皮剥離および/または角膜潰瘍である請求項3または4記載の角結膜障害治療剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、アンギオテンシン変換酵素阻害薬を有効成分とする涙液分泌促進および角結膜障害治療剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】生体の湿潤性保持機構の一つである涙液は、角膜と結膜（角結膜）を覆いその湿潤性を保持し乾燥するのを防ぐ。また涙液は瞬目による刺激から角結膜を守る潤滑剤となり、角膜表面の平滑性の保持に貢献している。涙液は静菌作用を有し細菌、真菌、ウイルスなどからの感染を防御し、角膜への酸素や種々の栄養の供給と炭酸ガスや代謝産物の除去も行う。また、角結膜に障害が加わった場合、涙液は障害性刺激の希釈と除去をする役割を担うと共に、創傷治癒に関与する上皮成長因子等の液性成分やフィブリンネクチン等の血球成分を障害部に運搬する作用を有し、角結膜上皮細胞の保持のみならず創傷治癒の調節に関与している。このようにわずかな量しかない涙液が角結膜の生理的状態を整えることにより、角膜の透明性や恒常性が維持されていることが知られている（あたらしい眼科，11，1179-1185（1994））。

【0003】ドライアイ（乾性角結膜炎等）を始めとする角結膜障害の治療方法としては、人工涙液により涙液成分を外部から補給する方法や、角結膜表面に残存する涙液を粘弾性物質により保持し、角結膜の治療につなげる方法等が知られている。涙液には前述の様な角結膜障害を治癒する効果があるので、涙腺機能に直接的に働き、涙液分泌を促進する化合物を見出すことは、ドライアイを始めとし、角結膜上皮障害が認められる角膜上皮剥離および角膜潰瘍等に有用であることが期待される。

【0004】一方、エナラプリラートおよびその誘導体であるエナラプリルやカプトプリル等に代表されるアンギオテンシン変換酵素阻害薬は、アンギオテンシンIからアンギオテンシンIIへの生成反応を阻害する薬物であり、高血圧等の心血管系疾患の治療剤として汎用されて

いる。

【0005】また、アンギオテンシン変換酵素阻害薬は、眼科分野において眼圧下降作用を有することが報告されている（医薬ジャーナル，27，713-719（1991））。

【0006】しかしながら、アンギオテンシン変換酵素阻害薬の涙腺に対する作用や角結膜障害に対する作用についてはほとんど報告されていない。

## 【0007】

【発明が解決しようとする課題】アンギオテンシン変換酵素阻害薬の眼科分野における応用研究は、眼圧下降作用以外はほとんどなされておらず、アンギオテンシン変換酵素阻害薬の眼科分野における新たな作用についての研究は非常に興味ある課題である。

## 【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、アンギオテンシン変換酵素阻害薬の眼科分野における新たな作用を見いだすべく鋭意研究を行った結果、アンギオテンシン変換酵素阻害薬が涙腺機能に対し直接的に働く神経作動薬として機能し、涙液分泌促進作用を有し、角結膜障害治療剤として有用であることを見いだした。

## 【0009】

【発明の実施の形態】本発明は、アンギオテンシン変換酵素阻害薬を有効成分とする涙液分泌促進剤および角結膜障害治療剤に関する。

【0010】本発明において、アンギオテンシン変換酵素阻害薬とはエナラプリラートもしくはそのエチルエステル誘導体であるエナラプリル、カプトプリル、アセラプリル、リシノプリル、イミダプリル、キナプリル、テモカプリル、デラプリル、ペナゼプリル、シラザプリル、トランドラプリル等の公知のアンギオテンシン変換酵素阻害薬またはそれらの誘導体を示し、特に優れた作用を有する薬物の例としてエナラプリラートまたはそのエチルエステル誘導体であるエナラプリルが挙げられる。

【0011】アンギオテンシン変換酵素阻害薬は心血管系疾患の治療剤として有用な薬物であるが眼科分野においては眼圧下降作用以外はほとんど報告されていない。

【0012】そこで、本発明者等は、アンギオテンシン変換酵素阻害薬を眼科分野に応用することを検討した結果、詳細は薬理試験の項で説明するが、アンギオテンシン変換酵素阻害薬をウサギ摘出涙腺に対して反応させたところ優れた涙液分泌促進作用を有していることを見いだすに至った。涙液は従来技術の項で詳細に述べたように、角結膜の障害を治癒する効果があり、本化合物が角結膜治療剤として有用であることが期待される。角結膜障害の代表的な例として、ドライアイ、角膜上皮剥離および角膜潰瘍があげられる。

【0013】アンギオテンシン変換酵素阻害薬は経口でも非経口でも投与することが可能である。投与剤型としては点眼剤、注射剤、錠剤、カプセル剤、顆粒剤等が挙

げられ、それらの製剤は汎用される技術を用いて調製することが出来る。例えば、点眼剤であれば、塩化ナトリウム、濃グリセリンなどの等張化剤、リン酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどの緩衝化剤、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ステアリン酸ポリオキシ40、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などの界面活性剤、クエン酸ナトリウム、エドト酸ナトリウムなどの安定化剤、塩化ベンザルコニウム、パラベンなどを防腐剤など必要に応じて用い製剤化することができ、pHは眼科製剤に許容される範囲内にあればよいが、4～8の範囲が好ましい。また、錠剤、カプセル剤、顆粒剤等の経口剤は、必要に応じて、乳糖、デンプン、結晶セルロース、植物油等の増量剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなどの結合剤、カルボキシメチルセルロースカルシウムなどの崩壊剤、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、シリコン樹脂などのコーティング剤、ゼラチン皮膜剤を用いて製剤化することができる。

【0014】投与量は症状、年齢、剤型等により適宜選択されるが、点眼剤であれば、0.001～5% (w/v) のものを1日1回～数回点眼すればよく、経口剤であれば通常1日あたり0.1mg～1000mgを1回または数回に分けて投与すればよい。

【0015】以下、実施例として薬理試験を示す。

【0016】

【実施例】

(薬理試験) 涙液の分泌量の増加を直接的に定量することは困難なので、涙液に含まれるタンパク質の総量を測定することにより、涙液の分泌量に換算する方法が知られている(Adv. Exp. Med. Biol., 350, 141-146 (1994))。そこで、本発明においては、ウサギ摘出涙腺を用い、これにアンジオテンシン変換酵素阻害薬を添加したときのタンパク質の増加を測定し、涙液分泌量の増加に及ぼす同阻害剤の薬理効果を検討した。

【0017】1. 被験薬物溶液の調製

\*

	タンパク質分泌率 (%)
被験薬物処置前分泌率	100
被験薬物処置後分泌率	115

1群8例の平均値

【0024】表1からわかるように、被験薬物処置前に対し、被験薬物処置後のタンパク質分泌率は15%向上した。すなわち、被験薬物は優れたタンパク質分泌促進作用を有しており、涙液の分泌を促進していることが明らかとなった。

\* a) 塩化ナトリウム(83.00g)、塩化カリウム(3.38g)、塩化カルシウム・2水和物(3.70g)、塩化マグネシウム・6水和物(2.435g)およびHEPES(47.60g)に滅菌精製水を加え、全量を500mlとした。この溶液(50ml)を滅菌精製水で20倍に希釈したのち、この希釈溶液にグルコース2.0gを溶解し、この液を1N-水酸化ナトリウム溶液でpH=7.4に調整した。これを培養液とする。

10 【0018】b) 被験薬物に培養液を加え溶解し、全量を1000mlとした。これを被験薬物溶液とする。

【0019】2. 切片標品の調製

雄性日本白色ウサギを麻酔下、放血致死させ、涙腺組織を摘出し約50mgに細切した。この涙腺組織切片に培養液0.5mlを加え、37℃で60分間インキュベーションし、定常状態の切片標品とした。

【0020】3. 実験方法

a) 切片標品に培養液0.5mlを加え、37℃で20分間インキュベーションした。切片標品を液から取り出した後、培養液にバイオ-ラドタンパク質試験染色試薬を加えタンパク質の量を測定した。尚、この時のタンパク質分泌率を100%とし、被験薬物処置前分泌率とした。

【0021】b) a)におけるインキュベーション後の切片標品に被験薬物溶液0.5mlを加え、37℃で20分間インキュベーションした。切片標品を液から取り出した後、被験薬物溶液にバイオ-ラドタンパク質試験染色試薬を加えタンパク質の量を測定した。この時のタンパク質分泌率を被験薬物処置後分泌率とした。

【0022】3. 結果

実験結果の一例として、被験薬物としてエナラプリラート( $10^{-4}$ mol)を使用したときのウサギ摘出涙腺におけるタンパク質分泌率を表1に示す。

【0023】

【表1】

【0025】

【発明の効果】以上のことから、アンジオテンシン変換酵素阻害薬は、涙腺において涙液分泌促進作用を有し、涙液分泌促進および角結膜障害治療剤として有用であることが認められた。